



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07H 19/10, 19/20, A61K 31/70 C12P 19/28</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/03462</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. März 1992 (05.03.92)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01541</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1991 (14.08.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 26 265.0 20. August 1990 (20.08.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstraße 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZILCH, Harald [DE/DE]; Alsenweg 24, D-6800 Mannheim 31 (DE). LEINERT, Herbert [DE/DE]; Essigkamm 11, D-6148 Heppenheim (DE). MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstr. 20, D-6905 Schriesheim (DE). HERRMANN, Dieter [DE/DE]; An der Neckarspitze 13, D-6900 Heidelberg (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstraße 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, SE (europäisches Patent), SU⁺, US.</p> <p style="text-align: center;">Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </div> </div>		
<p>(54) Title: NEW PHOSPHOLIPID DERIVATIVES OF NUCLEOSIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS ANTIVIRAL DRUGS</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE PHOSPHOLIPID-DERIVATE VON NUCLEOSIDEN, DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I), wherein R¹ and R² stand for a possibly substituted C₈-C₁₅ alkyl chain, n is equal to 0, 1 or 2 and A stands for a nucleotide residue, method for preparing them and antiviral drugs containing these compounds.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (I), in der R₁ und R₂ eine gegebenenfalls substituierte C₈-C₁₅-Alkylkette, n die Zahl 0, 1 oder 2 und A den Rest eines Nucleotids darstellt, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie antivirale Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.</p>		

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

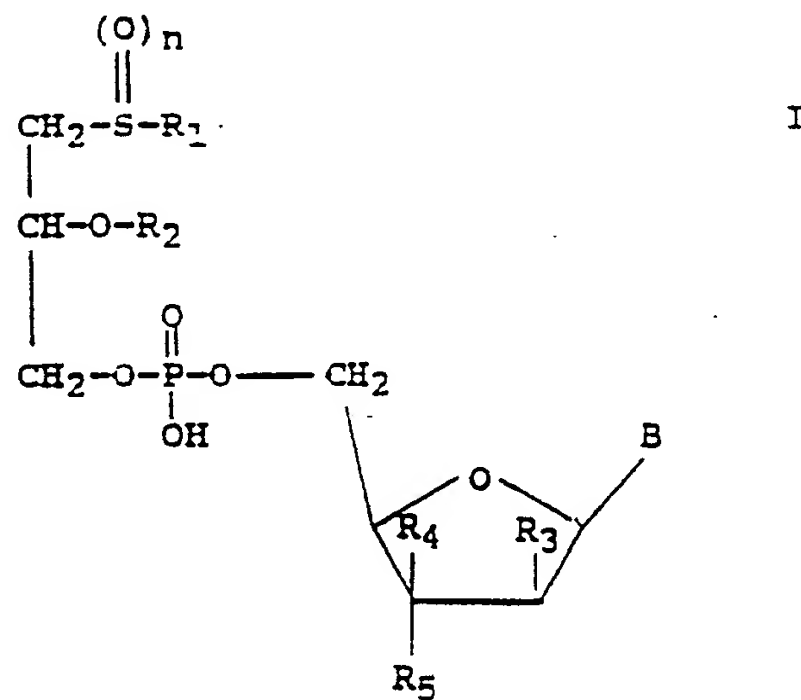
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue Phospholipid-Derivate von Nucleosiden, deren Herstellung
sowie deren Verwendung als antivirale Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Phospholipid-Derivate von Nucleosiden der allgemeinen Formel I,



in der

R₁ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 8-15 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, C₁-C₆-Alkoxy-

carbonyl-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

R₂ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 8-15 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

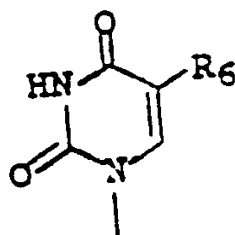
R₃ Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,

R₄, R₅ jeweils Wasserstoff oder einer der Reste R₄ und R₅ Halogen, eine Hydroxy-, eine Cyano- oder eine Azidogruppe bedeuten und außerdem R₃ und R₄ eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können,

n 0, 1 oder 2 und

B eine der folgenden Verbindungen bedeutet:

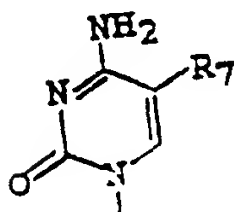
1.)



- 3 -

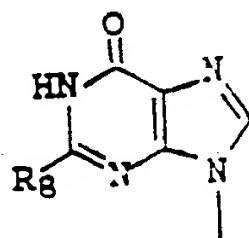
wobei R_6 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen sein kann,

2.)



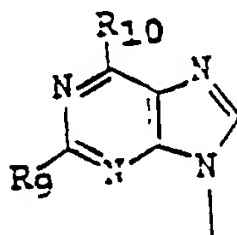
wobei R_7 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen sein kann,

3.)



wobei R_8 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogen, oder eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe sein kann,

4.)



wobei R_9 Wasserstoff oder eine Aminogruppe sein kann,
und R_{10} Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy,

- 4 -

C₁-C₆-Alkylmercapto, oder eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₂-C₆-alkyl- und/oder C₃-C₆-Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Aralkyl- oder Hetarylalkylgruppen, die gegebenenfalls im Aryl- oder Hetarylrest noch durch eine oder mehrere Hydroxy-, Methoxy- oder Alkylgruppen oder Halogen substituiert sein können, oder Allyl, das gegebenenfalls mit Mono- oder Dialkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein kann, bedeutet,

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren bzw. Basen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Da die Verbindungen der allgemeinen Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, sind auch sämtliche optisch aktiven Formen und racemische Gemische dieser Verbindungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

In J. Biol. Chem. 265, 6112 (1990) ist die Herstellung und Verwendung von Liponucleotiden als antivirale Arzneimittel beschrieben. Untersucht und synthetisiert wurden hier aber nur die an bekannte Nucleoside, wie z.B. AZT und ddC, gekoppelten Dimyristoylphosphatidyl- und Dipalmitoylphosphatidylreste mit ihrer Fettsäureesterstruktur.

In J. Med. Chem. 33, 1380 (1990) sind Nucleosid-Konjugate von Thioetherlipiden mit Cytidindiphosphat beschrieben, die eine

antitumorale Wirkung aufweisen und Verwendung in der Onkologie finden könnten.

In Chem. Pharm. Bull. 36, 209 (1988) sind 5'-(3-SN-Phosphatidyl)nucleoside mit antileukämischer Aktivität beschrieben sowie deren enzymatische Synthese aus den entsprechenden Nucleosiden und Phosphocholinen in Gegenwart von Phospholipase D mit Transferaseaktivität.

Die enzymatische Synthese von Liponucleotiden ist u.a. ebenfalls in Tetrahedron Lett. 28, 199 (1987) und Chem. Pharm. Bull. 36, 5020 (1988) beschrieben.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen ebenfalls wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere eignen sie sich zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen, die durch DNA-Viren wie z.B. das Herpes-Simplex-Virus, das Zytomegalie-Virus, Papova-Viren, das Varicella-Zoster-Virus oder Epstein-Barr-Virus oder RNA-Viren wie Toga-Viren oder insbesondere Retroviren wie die Onko-Viren HTLV-I und II, sowie die Lentiviren Visna und Humanes-Immunschwäche-Virus HIV-1 und 2, verursacht werden.

Besonders geeignet erscheinen die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der klinischen Manifestationen der retroviralen HIV-Infektion beim Menschen, wie der anhaltenden generalisierten Lymphadenopathie (PGL), dem fortgeschrittenen Stadium des AIDS-verwandten Komplex (ARC) und dem klinischen Vollbild von AIDS.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Vermehrung von DNA- bzw. RNA-Viren auf der Stufe der virusspezifischen DNA- bzw. RNA-Transkription hemmen. Die Substanzen können über die Inhibierung des Enzyms Reverse Transkriptase die Vermehrung von Retroviren beeinflussen (vgl. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986 bzw. Nature 325, 773 1987). Von besonderem therapeutischem Interesse ist die Hemmwirkung auf das HIV-Virus, dem Verursacher der Immunschwäche-Erkrankung AIDS. Zur Behandlung von AIDS ist heute nur 3'-Azido-3'-desoxythymidin (DE-A-3608606) bei AIDS Patienten zugelassen. Jedoch machen toxische Nebenwirkungen des 3'-Azido-3'-desoxythymidins auf das Knochenmark bei etwa 50 % der behandelten Patienten Bluttransfusionen erforderlich. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen diese Nachteile nicht. Sie wirken antiviral, ohne in pharmakologisch relevanten Dosen cytotoxisch zu sein.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutischen Zubereitungen können auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe der oben genannten Infektionen eingesetzt werden. Beispiele dieser weiteren Arzneimittel beinhalten Mittel, die zur Behandlung und Prophylaxe von HIV-Infektionen oder diese Krankheit begleitende Erkrankungen einsetzbar sind wie 3'-Azido-3'-desoxythymidin, 2',3'-Didesoxynukleoside wie z. B. 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyadenosin und 2',3'-Didesoxyinosin, acyclische Nukleoside (z. B. Acyclovir), Interferone wie z. B. A-Interferon, renale Ausscheidungs-Inhibitoren wie z. B. Probenicid, Nukleosid-Transport-Inhibitoren wie z. B. Dipyridamol, als auch Immunmodulatoren wie z. B. Interleukin II oder Stimulierungs-Faktoren wie

- 7 -

z. B. der Granulocyten-Makrophagen-Kolonie Faktor. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und das andere Arzneimittel können jeweils einzeln, gleichzeitig gegebenenfalls in einer einzigen oder zwei getrennten Formulierungen oder zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht werden, so daß ein synergistischer Effekt erreicht wird.

Als mögliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen vor allem Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze der Phosphatgruppe in Frage. Als Alkalisalze sind Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze bevorzugt. Als Erdalkalisalze kommen insbesondere Magnesium- und Calciumsalze in Frage. Unter Ammoniumsalzen werden erfindungsgemäß Salze verstanden, die das Ammoniumion enthalten, das bis zu vierfach durch Alkylreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen und/oder Aralkylreste, bevorzugt Benzylreste, substituiert sein kann. Die Substituenten können hierbei gleich oder verschieden sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können basische Gruppen, insbesondere Amino-Gruppen enthalten, die mit geeigneten Säuren in Säureadditionssalze überführt werden können. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure.

In der allgemeinen Formel I bedeutet R_1 vorzugsweise eine geradkettige C_{10} - C_{14} -Alkylgruppe, die noch durch eine C_1 - C_6 -Alkoxy oder eine C_1 - C_6 -Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann. R_1 stellt insbesondere eine Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe dar. Als C_1 - C_6 -Alkoxy-

substituenten von R_1 kommen vorzugsweise die Methoxy-, Ethoxy-, Butoxy- und die Hexyloxygruppen in Frage. Ist R_1 durch einen C_1 - C_6 -Alkylmercaptorest substituiert, versteht man darunter insbesondere den Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Propylmercapto-, Butylmercapto- und den Hexylmercaptorest, und n eine der Zahlen 0, 1 oder 2.

R_2 bedeutet vorzugsweise eine geradkettige C_{10} - C_{14} -Alkylgruppe, die noch durch eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_6 -Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann. R_2 stellt insbesondere eine Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe dar. Als C_1 - C_6 -Alkoxysubstituenten von R_2 kommen vorzugsweise die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy- und die Hexyloxygruppe in Frage.

Ist R_2 durch einen C_1 - C_6 -Alkylmercaptorest substituiert, versteht man darunter insbesondere den Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Butylmercapto- und Hexylmercaptorest.

R_4 und R_5 bedeuten vorzugsweise jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste ist bevorzugt eine Cyano- oder Azidogruppe oder ein Halogenatom, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom darstellen und R_5 gleich Cyano, Azido oder Fluor ist, bzw. R_5 gleich Wasserstoff ist und R_3/R_4 eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen.

In den Basen B der allgemeinen Formel I bedeuten die Reste R_6 bzw. R_7 bevorzugt ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl oder Butylrest, oder ein Halogenatom, wie Fluor,

Chlor, Brom oder Jod. Besonders bevorzugt ist für R₆ bzw. R₇ ein Wasserstoffatom, der Methyl- oder Ethylrest und ein Chlor- oder Bromatom.

Der Rest R₈ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylrest, eine Aminogruppe oder ein Halogenatom wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, bevorzugt Chlor oder Brom.

R₁₀ bedeutet bevorzugt ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, insbesondere eine Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy- oder Hexyloxygruppe, eine C₁-C₆-Alkylmercaptogruppe, insbesondere eine Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Butylmercapto- oder Hexylmercaptogruppe, oder eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe, wie z. B. die Methyl-, Ethyl-, Butyl- oder Hexylgruppe, durch eine Hydroxy-C₂-C₆-Alkylgruppe, wie z. B. die Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-, Hydroxybutyl- oder Hydroxyhexylgruppe, durch einen C₃-C₆-Cycloalkylrest, wie z. B. den Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, durch Aryl bevorzugt Phenyl, durch einen Aralkylrest, wie insbesondere Benzyl, das gegebenenfalls noch durch eine oder mehrere Hydroxy- oder Methoxygruppen, durch C₁-C₆-Alkylgruppen, wie z. B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Hexylgruppe oder durch Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann. Die Aminogruppe kann auch durch einen Heterarylalkyl- oder Hetarylrest, wie insbesondere z. B. den Thienyl-, den Furyl- oder den Pyridylrest substituiert sein. Unter dem Heterarylalkylrest versteht man bevorzugt den Thienylmethyl-, Furylmethyl- oder Pyridylmethylrest.

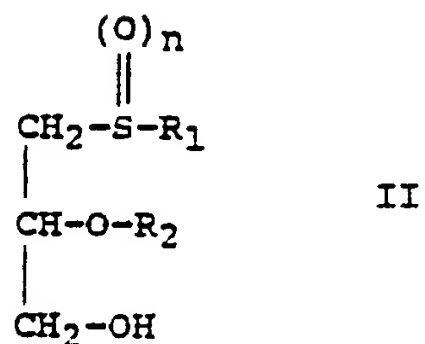
Bevorzugte gekoppelte Nucleoside in den beanspruchten Liponucleotiden der allgemeinen Formel I sind:

- 2',3'-Didesoxy-3'-azidouridin
- 2',3'-Didesoxyinosin
- 2',3'-Didesoxyguanosin
- 2',3'-Didesoxycytidin
- 2',3'-Didesoxyadenosin
- 3'-Desoxythymidin
- 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(o-methylbenzyl)adenosin
- 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(2-methylpropyl)adenosin
- 2',3'-Didesoxy-3'-azidoguanosin -3'-Desoxy-3'-azido-thymidin
- 2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin
- 3'-Desoxy-3'-fluorthymidin
- 2',3'-Didesoxy-3'-fluoradenosin -2',3'-Didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid
- 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrocytidin
- 3'-Desoxy-2',3'-didehydrothymidin
- 3'-Desoxy-3'-azidothymidin

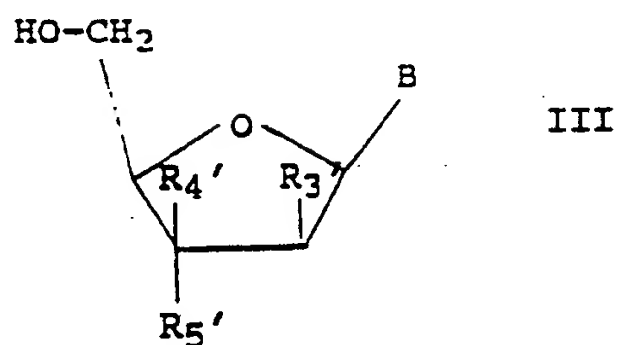
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, in dem man

- 11 -

1. eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



in der R_1 , R_2 und n die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



in der

R_3' Wasserstoff oder eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe darstellt und

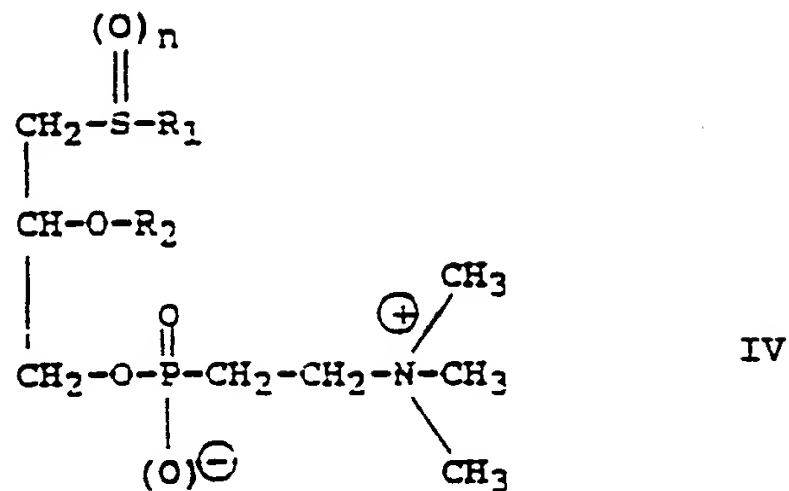
- 12 -

R_4' u. R_5' jeweils Wasserstoff, Halogen, eine Azido-, eine Cyano- oder einer der Reste R_4' und R_5' eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe bedeutet, oder R_3' und R_4' eine weitere Bindung darstellen und

B die angegebenen Bedeutungen besitzt,

in Gegenwart von Phosphoroxitrichlorid und einem Phosphorsäureester und einer tert. Stickstoffbase, z. B. Pyridin oder Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Toluol zur Reaktion bringt und nach erfolgter Hydrolyse gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppen abspaltet, oder

2. eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der R_1 , R_2 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der R_3' , R_4' , R_5' und B die angegebenen Bedeutungen besitzen, in Gegenwart von Phospholipase D in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Chloroform, in Gegenwart eines geeigneten Puffers zur Reaktion bringt und nach erfolgter Reaktion gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppe abspaltet.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II und IV sind in Lipids 22, 947 (1987) und in der DE-A-3039629 beschrieben.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III sind beschrieben z. B. in der EP-A 0 286 028 und WO 90/08147.

- 14 -

Der allgemeinen Formel I ähnliche Verbindungen sind beschrieben in EP-A-0350287. Dort sind jedoch nur 1,2-Diester des Glycerins beschrieben.

Die Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I zur Behandlung von viralen Infektionen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylen-diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc.. Für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand ab-

hängen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 - 100 mg, vorzugsweise 0,2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2-5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 - 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1-3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 - 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 - 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage:

1. (2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
2. (3'-Desoxy-3'-azido-thymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecyl-sulfinyl-2-decyloxy)propylester
3. (3'-Desoxy-3'-azido-thymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecyl-sulfonyl-2-decyloxy)propylester

- 16 -

4. (2',3'-Didesoxycytidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
5. (2',3'-Didesoxyinosin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
6. (2',3'-Didesoxyguanosin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
7. (2',3'-Didesoxyadenosin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
8. (3'-Desoxythymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
9. (3'-Desoxy-2',3'-didehydrothymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
10. (3'-Desoxy-3'-fluorthymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
11. (2',3'-Didesoxy-3'-azidoguanosin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
12. (2',3'-Didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester

13. [2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(2-methylpropyl)-adenosin]-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
14. [2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(o-methylbenzyl)-adenosin]-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester
15. (2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrocytidin)-5'-phosphorsäure-(3-decylmercapto-2-dodecyloxy)propylester
16. (2',3'-Didesoxy-3'-fluoradenosin)-5'-phosphorsäure-(3-undecylmercapto-2-dodecyloxy)propylester
17. (2',3'-Didesoxy-3'-azidouridin)-5'-phosphoräsure-(3-decylsulfonyl-2-dodecyloxy)propylester
18. (2',3'-Didesoxycytidin)-5'-phosphoräsure-(3-decylmercapto-2-decyloxy)propylester
19. (2',3'-Didesoxyinosin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-dodecyloxy)propylester
20. (3'-Desoxy-3'-azidothymidin)-5'-phosphorsäure-(3-tetradecylmercapto-2-decyloxy)propylester

21. (3'-Desoxy-3'-azidothymidin)-5'-phosphorsäure-(3-pentadecylmercapto-2-decyloxy)propylester
22. (2',3'-Didesoxyinosin)-5'-phosphorsäure-(3-tridecylmercapto-2-decyloxy)propylester
23. (2',3'-Didesoxyinosin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-octyloxy)propylester

Beispiel 1 a

(3'-Desoxy-3'-azido-thymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester

Zu einer Lösung aus 1.25 g (3 mmol) 3-Dodecylmercapto-2-decyloxy-1-propanol und 1.2 ml (8.6 mmol) Triethylamin in 40 ml abs. Ether wurden unter Stickstoff bei 0°C 0.42 ml (4.5 mmol) POCl₃ getropft und 45 min nachgerührt. Dann ließ man auf RT erwärmen, tropfte eine Lösung aus 800 mg (3 mmol) 3'-Desoxy-3'-azido-thymidin (AZT) in einer Mischung aus 15 ml abs. Ether und 20 ml abs. Toluol hinzu und rührte 6 h unter Rückfluß (DC-Kontrolle).

Nach dem Kühlen wurden 50 ml Wasser zugegeben, die Mischung für 2 h kräftig gerührt, die organische Phase danach abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol 9:1 als Eluens gereinigt. Ausbeute 540 mg (24 % d. Th.).

Schmp. 187°C Sintern, 220-223°C Zers. unter Braunfärbung,
31p-NMR: = 0.59 ppm.

Beispiel 1 b

(3'-Desoxy-3'-azido-thymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecyl-
mercapto-2-decyloxy)propylester

Analog zur Vorschrift in Chem. Pharm. Bull. 36, 5020 (1988),
wurden 2 mmol AZT und 5000 U Phospholipase D in 4 ml Natrium-
acetatpuffer/CaCl₂ suspendiert, mit einer Lösung aus 6 mmol
3-Dodecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-
monocholinester in 160 ml Chloroform versetzt und 8 h auf
45°C erhitzt. Dann wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das
Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde wie in
Bsp. 1 durch Säulenchromatographie gereinigt. Ausb. 51 %. Das
Produkt erwies sich als identisch mit dem Produkt von
Bsp. 1 a (Schmp., DC, ¹H- und ³¹P-NMR).

Beispiel 2

(3'-Desoxy-3'-azido-thymidin)-5'-phosphorsäure-(3-undecyl-mercapto-2-undecyloxy)propylester wurde in Analogie zu Bsp. 1 a hergestellt. Ausb. 27 % , Schmp. 218-222° C (Zers.)

Beispiel 3

[2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(o-methylbenzyl)adenosin-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester

680 mg (1.37 mmol) Phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester in 20 ml abs. Pyridin wurden mit 337 mg (1 mmol) 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(o-methylbenzyl)adenosin versetzt und nach Zugabe von 1.37 g (6.7 mmol) DCC 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Dann wurde das Pyridin im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether suspendiert und vom ungelösten Harnstoff abfiltriert. Das Filtrat wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluens gereinigt. Ausb. 220 mg (26 % d. Th.). $R_f = 0.68$ (CH₂Cl₂/CH₃OH/H₂O 13/5/0.8).

Beispiel 4(3'-Desoxy-3'-azidothymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecyl-mercapto-2-decyloxy)propylester

Analog zu Bsp. 3 wurde aus 13.5 g Phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester, 5.4 g AZT und 27 g DCC in 350 ml abs. Pyridin durch 30-stündiges Rühren bei Raumtemperatur und Reinigung wie oben beschreiben das entsprechende Liponucleotid in 62 % Ausbeute hergestellt (Analytische Daten identisch mit denen von Bsp. 1).

Beispiel 5(3'-Desoxythymidin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester

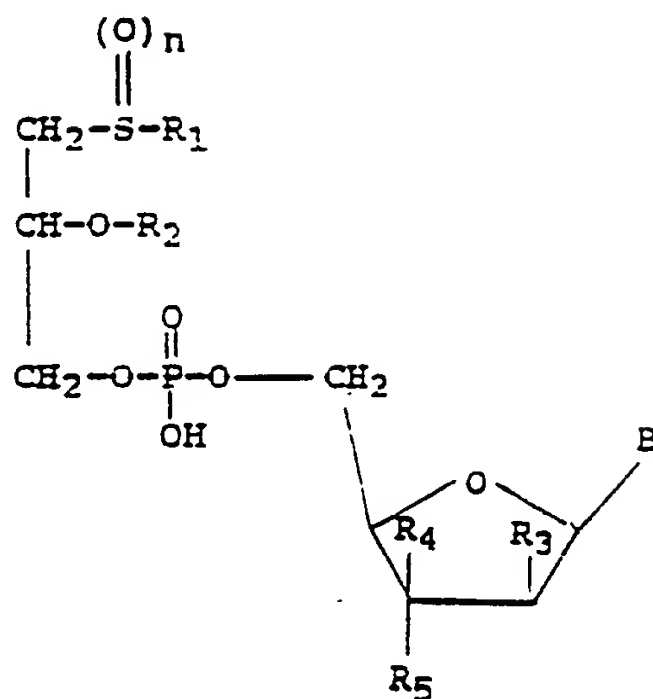
Analog zu Bsp. 3 wurde aus 1.3 g Phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester, 500 mg 3'-Desoxythymidin und 2.6 g DCC in 40 ml abs. Pyridin durch 24-stündiges Rühren bei Raumtemperatur und chromatographischer Reinigung das entsprechende Liponucleotid in 51 % Ausbeute erhalten. $R_f = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 12/5/0.8).

Beispiel 6(2',3'-Didesoxyinosin)-5'-phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester

Analog zu Bsp. 3 wurden aus 1.3 g Phosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)propylester, 500 mg 2',3'-Didesoxyinosin und 2.6 g DCC in 40 ml abs. Pyridin durch 40-stündiges Rühren bei Raumtemperatur und chromatographische Reinigung das genannte Liponucleotid in 61 % Ausbeute hergestellt. $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 13/5/0.8).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R₁ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 8-15 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

R₂ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 8-15 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

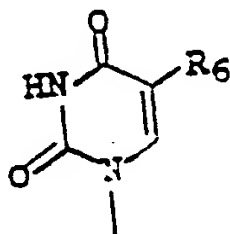
R₃ Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe

R₄, R₅ jeweils Wasserstoff oder einer der Reste R₄ und R₅ Halogen, eine Hydroxy-, eine Cyano- oder eine Azidogruppe bedeuten und außerdem R₃ und R₄ eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können,

n 0, 1 oder 2 und

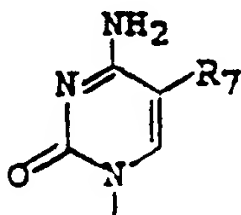
B eine der folgenden Verbindungen bedeutet:

1.)



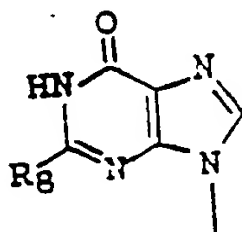
wobei R_6 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen sein kann,

2.)



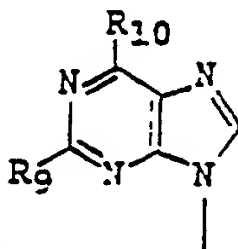
wobei R_7 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen sein kann,

3.)



wobei R_8 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogen, oder eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe sein kann,

4.)

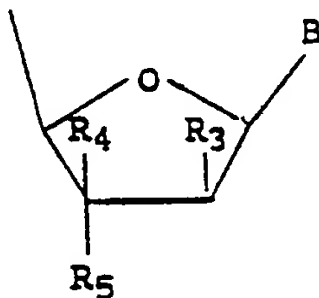


wobei R_9 Wasserstoff oder eine Aminogruppe sein kann, und R_{10} Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylmercapto, oder eine Aminogruppe, die mono- oder

disubstituiert sein kann durch C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_2 - C_6 -alkyl- und/oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Aralkyl- oder Hetarylalkylgruppen, die gegebenenfalls im Aryl- oder Hetarylrest noch durch eine oder mehrere Hydroxy-, Methoxy- oder Alkylgruppen oder Halogen substituiert sein können, oder Allyl, das gegebenenfalls mit Mono- oder Dialkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein kann, bedeutet,

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren bzw. Basen.

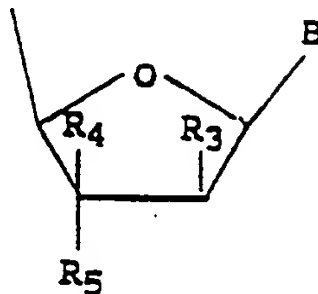
2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in der R_1 C_{10} - C_{14} -Alkyl bedeutet.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, in der R_2 C_8 - C_{12} -Alkyl bedeutet.
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-3, in der die Gruppe



einen Rest darstellt, ausgewählt aus:

- 2',3'-Didesoxy-3'-azidouridin
- 2',3'-Didesoxyinosin
- 2',3'-Didesoxyguanosin
- 2',3'-Didesoxycytidin
- 2',3'-Didesoxyadenosin
- 3'-Desoxythymidin
- 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(o-methylbenzyl)-adenosin
- 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N⁶-(2-methylpropyl)adenosin
- 2',3'-Didesoxy-3'-azidoguanosin-3'-Desoxy-3'-azidothymidin
- 2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin
- 3'-Desoxy-3'-fluorthymidin
- 2',3'-Didesoxy-3'-fluoradenosin-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid
- 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrocytidin
- 3'-Desoxy-2',3'-didehydrothymidin.
- 3'-Desoxy-3'-azidothymidin

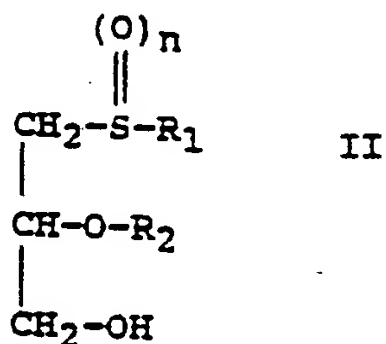
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in der R_1 Dodecyl, R_2 Decyl und die Gruppe



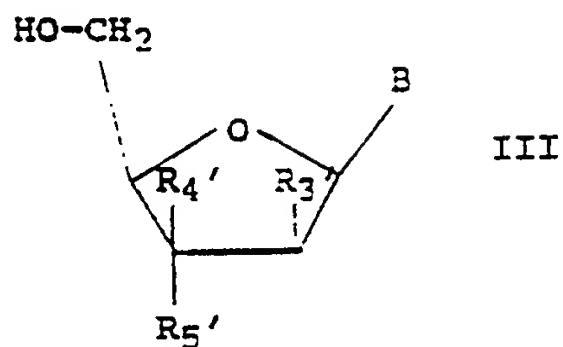
einen 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro- N^6 -(0-methylbenzyl)adenosin-, 3'-Desoxy-3'-azidothymidin-, 3'-Desoxythymidin- oder 2',3'-Didesoxyinosin-Rest darstellt. .

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

1. eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



in der R_1 , R_2 und n die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



in der

R_3' Wasserstoff oder eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe darstellt und

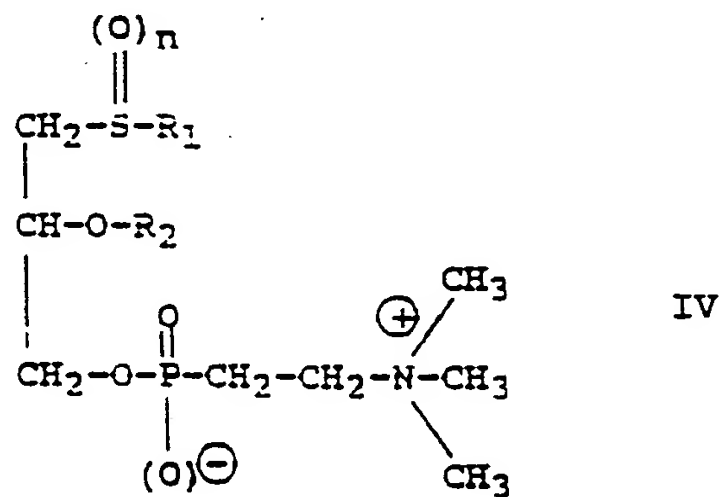
R_4' u. R_5' jeweils Wasserstoff, Halogen, eine Azido-, eine Cyano- oder einer der Reste R_4' und R_5' eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe bedeutet, oder R_3' und R_4' eine weitere Bindung darstellen und

B die angegebenen Bedeutungen besitzt

in Gegenwart von Phosphoroxitrichlorid und einem Phosphorsäureester und einer tert. Stickstoffbase,

z. B. Pyridin oder Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Toluol zur Reaktion bringt und nach erfolgter Hydrolyse gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppen abspaltet, oder

2. eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der R_1 , R_2 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der R_3' , R_4' , R_5' und B die angegebenen Bedeutungen besitzen, in Gegenwart von Phospholipase D in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Chloroform, in Gegenwart eines geeigneten Puffers zur Reaktion bringt und nach erfolgter Reaktion gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppe abspaltet,

und anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in physiologisch verträgliche Salze überführt.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1-5 und übliche Träger- und Hilfsstoffe.
8. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von viralen Infektionen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/01541

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁵ C 07 H 19/10 C 07 H 19/20 A 61 K 31/70 C 12 P 19/28		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁵ C 07 H 19/00 A 61 K 31/00 C 12 P 19/00		
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	The Journal of Biological Chemistry, volume 265, No. 11, 15 April 1990. American Society for Biochemistry and Molecular Biology, (US), K.Y. Hostetler et al. : "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides" pages 6112-6115. see the whole document (cited in the application)	1,2,4,7,8

A	Tetrahedron Letters, volume 28, No. 1, 1987, Pergamon Press (GB). S. Shuto et al.: "A facile one-step synthesis of 5'-phosphatidyl nucleosides by an enzymatic two-phase reaction" pages 199-202. see abstract (cited in the application)	6

A	Journal of Medicinal Chemistry, volume 33, No. 5, May 1990. American Chemical Society, C 11 Hong et al. : "Nucleoside conjugates. 11 Synthesis and antitumor activity of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and cytidine conjugates of thioether lipids", pages 1380-1386, see the whole document	1,7
./...		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
6 November 1991 (06.11.91)	11 December 1991 (11.12.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	(cited in the application)	

A	Chemical and Pharmaceutical Bulletin, volume 36, No. 1, January 1988, Pharmaceutical Society of Japan, (JP), S. Shuto et al.: "A facile enzymatic synthesis of 5'-(3-sn-phosphatidyl)nucleosides and their antileukemic activities", pages 209-217, see abstract; card 1 (cited in the application)	1,6,7

A	Chemical And Pharmaceutical Bulletin, volume 36, No. 12, December 1988, Pharmaceutical Society of Japan (JP), S. Shuto et al.: "Phospholipase D-catalyzed trans-alkylphosphorylation: a facile one-step synthesis of nucleoside 5'-alkylphosphates", pages 5020-5023, see abstract; page 5021 (cited in the application)	6

P,X	Journal of Medicinal Chemistry, volume 34, No. 4, April 1991, American Chemical Society, C. Piantadosi et al.: "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity", pages 1408-1414, see the whole document -----	1-8

PCT/EP 91/01541

C 12 P 19/28

C 12 P 19/00

N. DE BIE

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	Journal of Medicinal Chemistry, Band 33, Nr. 5, Mai 1990, American Chemical Society, C. Il Hong et al.: "Nucleoside conjugates. 11. Synthesis and antitumor activity of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and cytidine conjugates of thioether lipids", pages 1380-1386, siehe den ganzen Artikel (in der Anmeldung erwähnt) ---	1,7
A	Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Band 36, Nr. 1, Januar 1988, Pharmaceutical Society of Japan, (JP), S. Shuto et al.: "A facile enzymatic synthesis of 5'-(3-sn-phosphatidyl)nucleosides and their antileukemic activities", Seiten 209-217, siehe Zusammenfassung; Karte 1 (in der Anmeldung erwähnt) ---	1,6,7
A	Chemical And Pharmaceutical Bulletin, Band 36, Nr. 12, Dezember 1988, Pharmaceutical Society of Japan (JP), S. Shuto et al.: "Phospholipase D-catalyzed trans-alkylphosphorylation: a facile one-step synthesis of nucleoside 5'-alkylphosphates", Seiten 5020-5023, siehe Zusammenfassung; Seite 5021 (in der Anmeldung erwähnt) ---	6
P,X	Journal of Medicinal Chemistry, Band 34, Nr. 4, April 1991, American Chemical Society, C. Piantadosi et al.: "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity", Seiten 1408-1414, siehe den ganzen Artikel -----	1-8